霉菌毒素对肠道黏蛋白的影响 及其作用机制

黄　鑫[1,2,3]　高亚男[1,2,3]　王加启[1,2,3]　郑　楠[1,2,3*]

（1.中国农业科学院北京畜牧兽医研究所，农业部奶产品质量安全风险评估实验室（北京），北京 100193；2.农业部奶及奶制品质量监督检验测试中心（北京），北京 100193；3.中国农业科学院北京畜牧兽医研究所，动物营养学国家重点实验室，北京 100193）

摘　要：霉菌毒素是霉菌在谷物的田间生长阶段、收获和储藏或加工过程中产生的次生代谢产物，其广泛存在于饲料原料和人类食品中。霉菌毒素不仅会使饲料品质大大降低，而且严重损害动物的健康、降低动物生产性能，其在畜产品中的残留会给人类健康带来严重威胁。大量研究表明霉菌毒素会破坏肠道黏膜屏障，影响肠道菌群组成，改变肠道免疫应答，诱导肠道病变，引起肠道炎症等。而由肠道杯状细胞分泌的黏蛋白是肠道固有免疫第 1 道防线——黏液层的主要组成部分。肠道黏蛋白对维持肠黏膜动态平衡、调控微生物-宿主免疫反应起重要作用。本文结合国内外的研究，就霉菌毒素对肠道黏蛋白产生的影响及其作用机制进行综述，为今后在此领域开展更深入的研究提供理论基础。

关键词：霉菌毒素；肠道黏蛋白；肠道黏膜损伤；调控机制

中图分类号：S859.8　　　　文献标识码：A　　　　文章编号：

霉菌毒素是一类主要由丝状真菌或霉菌次生代谢产生的天然生物性污染物[1]。常见的霉菌毒素有黄曲霉毒素（aflatoxin，AF）、赭曲霉毒素（ochratoxin，OTA）、脱氧雪腐镰刀菌烯醇（deoxynivalenol，DON）、伏马菌素（fumonisin，FBs）和玉米赤霉烯酮（zearalenone，ZEA）、雪腐镰刀菌烯醇（nivalenol，NIV）等[2]。霉菌毒素会污染饲料和动物性食品（肉、

收稿日期：2017-08-02

基金项目：国家自然科学基金资助项目（31501399）；国家重点基础研究发展计划（2011CB100805）；现代农业产业技术体系专项资金（nycytx-04-01）；中国农业科学院科技创新工程（ASTIP-IAS12）

作者简介：黄　鑫（1997-），女，贵州毕节人，硕士研究生，从事奶产品霉菌毒素风险评估研究。E-mail: 15501852343@163.com

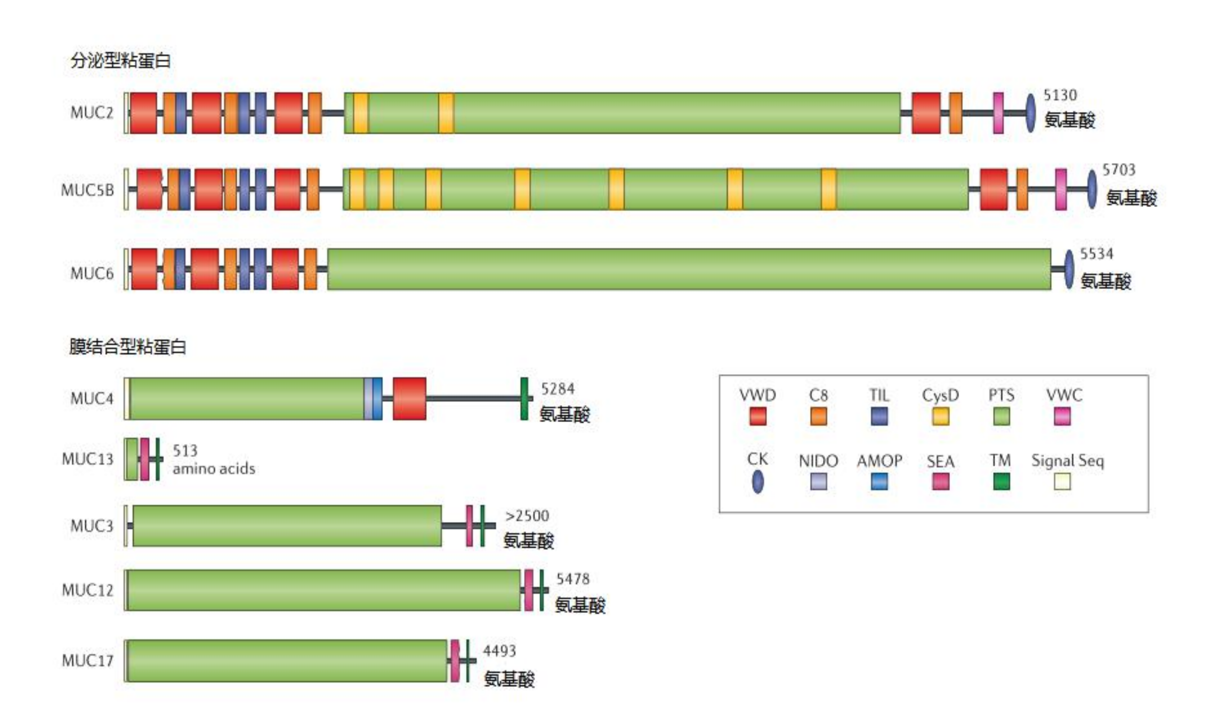
*通信作者：郑　楠，副研究员，硕士生导师，E-mail: wangjiaqinmqc@126.com

蛋、奶等），对动物生产性能和人类健康造成极大的危害[3]。值得关注的是，在大多数情况下，霉菌毒素对饲料和食物的污染是混合型污染。通常饲喂自然污染的霉菌毒素饲料产生的中毒症状往往比饲喂纯化霉菌毒素的毒性效应要大，这是由于 2 种或 2 种以上的霉菌毒素互作效应导致的，多种霉菌毒素同时存在时的毒性可能表现为加性效应、亚加性效应、协同效应、增效效应或拮抗作用[4]。食物中残留的霉菌毒素在被吸收时会首先引起机体先天性免疫反应（包括促炎和抗炎细胞因子的分泌），但先天性免疫反应往往不足以完全消除危害因子[5-6]。而肠道作为抵抗外来污染物的首要器官，负责了机体 70%的免疫防御。当肠道的第 1 道生物屏障——肠道黏膜屏障发生功能障碍时，不仅会引起肠道炎症的发生，还会大大增加机体暴露于外源性化学物质和病原菌的几率[7]。高浓度的霉菌毒素会通过影响肠道黏蛋白的 mRNA 表达水平、形成、分泌以及单糖组成等，导致肠道黏膜屏障功能受损，从而引起肠道功能的改变和肠道炎症等疾病的发生。基于肠道黏蛋白对于肠黏膜屏障防护作用的重要意义，本文就霉菌毒素对肠道黏蛋白产生的影响及作用机制进行综述。

1 肠道黏蛋白概述

肠道黏膜屏障主要由肠道黏液层、肠道上皮细胞及共生的微生物群落共同构成。肠道黏液层的失常会导致整个机体的机能紊乱，如免疫功能受损、体重减轻、食物转化率降低等[8]。由肠道杯状细胞分泌的黏蛋白是构成肠道黏液层的主要成分，其与水结合形成黏液层覆盖在上皮游离面，发挥润滑和拮抗致病菌的肠道黏附和侵袭的作用[9-10]。肠道黏蛋白是一类相对分子质量较高的糖蛋白[11]。其分子由肽核心和糖链组成，肽核心富含苏氨酸、丝氨酸和脯氨酸残基，糖链多以 O-型糖苷键与肽核心的苏氨酸、丝氨酸残基连接，占黏蛋白分子质量的 50%～70%[12]（图 1）。肠道黏蛋白的显著特点为高度糖基化，在很大程度上黏蛋白的糖基化程度也决定着其对黏膜的保护程度[13]。

肠道黏蛋白主要分为膜结合型黏蛋白和分泌型黏蛋白 2 种，其中膜结合型黏蛋白（细胞表面黏蛋白）主要包括 MUC1、MUC3A、MUC3B、MUC4、MUC12、MUC17 等。分泌型黏蛋白主要包括寡聚体黏蛋白 MUC2、MUC5AC、MUC5B、MUC6 等[14-15]。不同类型的肠道黏蛋白其表达部位也不尽相同。迄今为止发现的 21 种黏蛋白基因中，就有 15 种表达于胃肠道的不同区域[16-17]。通常在正常人体的整个消化道均能发现分泌型黏蛋白，而膜结合型黏



VWD:血管性血友病因子 D 型结构域 von Willebrand factor type D domain；C8:保守的 8 个半胱氨酸域 conserved 8 cysteines domain；TIL：胰蛋白酶抑制剂样半胱氨酸富集区 trypsin inhibitor-like cysteine rich domain,; CysD：半胱氨酸氨基酸形成的紧密结构 cysteine amino acids domain; PTS：脯氨酸、苏氨酸和丝氨酸结构域 The Proline, Threonine and Serine domains；VWC:血管性血友病因子 C 型结构域 von Willebrand factor type C domain；CK:半胱氨酸结域 cysteine-knot domain；NIDO:巢蛋白域 nidogen domains；AMOP:黏附相关结构域 adhesion-associated domain in MUC4 and other proteins；SEA:海胆精子蛋白、肠激酶和聚集蛋白结构域 sea urchin sperm protein, enterokinase, and agrin domain；TM:跨膜区 transmembrane domain；Signal Seq:信号序列域 signal sequence domain。

图 1 肠道黏蛋白的主要结构

Fig 1 The main structure of intestinal mucins[18]

蛋白则高表达于肠上皮细胞，如在小肠主要表达的黏蛋白是 *MUC*3[9,19]，*MUC*12 主要表达于

结肠[20]，*MUC*17 主要表达于小肠且高表达于十二指肠，但在横结肠中也有表达[21]等。分泌型黏蛋白主要在呼吸道、消化道上皮表面及实质性脏器的管道形成凝胶状的物理屏障，提供重要的物理、化学保护作用，并能捕捉上皮细胞表面的外来物质，维持上皮细胞表面生长因子浓度；而膜结合型黏蛋白的功能一般认为是形成立体位阻为易受损的上皮细胞提供保护，免于外界因子的攻击，同时也参与形成保护性的细胞外黏蛋白凝胶[22]。在正常情况下，在人类结直肠中的 MUC2 主要在肠腔的上皮表面形成保护屏障，以抵抗霉菌毒素等有害物质对黏膜的损伤[12,23]。而膜结合型黏蛋白主要参与细胞信号传导、细胞黏附、细胞生长及免疫调节等[9]。但以往的研究证明膜结合型黏蛋白 MUC1 也是肠道黏膜屏障的一个重要成分，当肠道受到病原菌感染时，会引起 MUC1 蛋白水平的上调，从而抑制病原菌引起的炎症反应[24-26]。

2　霉菌毒素对肠道黏蛋白的影响

2.1　霉菌毒素对肠道黏蛋白单糖组成的影响

霉菌毒素在与肠道接触时会使得肠道黏蛋白的单糖组成发生变化，进而导致肠道黏蛋白 O-聚糖的低聚糖成分、结构发生改变，最终影响黏液层的完整性和肠道菌群的组成。黏蛋白中常见的单糖有 N-乙酰半乳糖胺（N-acetylgalactosamine，GalNac）、N-乙酰葡糖胺（N-acetylglucosamine，GlcNac）、半乳糖（galactose，Gal）、岩藻糖（fucose，Fuc）、N-乙酰神经氨酸（N-acetylneuraminic acid，NeuAC，又称唾液酸），同时也发现了少量的 N-甘露糖（mannose，MAN）类[27]。其中α-和β-连接的 GalNac、GlcNac、Gal 是肠道黏蛋白 O-聚糖结构的主要组成部分。而 O-聚糖的核心结构会被 Fuc 及 NeuAC 糖基进一步拉长和不断修饰。

Antonissen 等[10]研究表明，与对照组相比，饲喂被霉菌毒素 DON（4.6 mg/kg 饲粮）、FBs（FB_1+FB_2，25.4 mg/kg 饲粮）污染或 DON（4.3 mg/kg 饲粮）与 FBs（22.9 mg/kg 饲粮）混合污染的饲粮后，肉仔鸡十二指肠的黏蛋白单糖侧链中 GalNac 的比例在 FBs 或 DON+FBs 组中显著上升，而半乳糖的比例则显著下降；而在所有霉菌毒素组中，N-乙酰神经氨酸的比例均显著上升；甘露糖比例在 FBs 组呈下降趋势，海藻糖比例在 DON 组呈下降趋势。该结果提示霉菌毒素 DON 和 FBs 会通过改变黏蛋白的单糖组成对肉仔鸡的十二指肠黏液层产生影响。Applegate 等[28]研究表明，分别给蛋鸡饲喂含 0、0.6、1.2、2.5 mg/kg 黄曲霉毒素

B_1（aflatoxin B_1，AFB_1）的霉菌毒素污染饲粮 2 周后，观察到蛋鸡体重、采食量、产蛋量、杯状细胞数量、密度、粗黏蛋白分泌量等指标无显著变化；但随着 AFB_1 浓度的升高，肠道隐窝深度呈线性增长，且 AFB_1 浓度从 0.6 mg/kg 升高到 1.2 mg/kg 后唾液酸的分泌量显著增加 12%。这表明低浓度的霉菌毒素也会引起蛋鸡肠道形态及肠道黏蛋白单糖组成的改变，而这些相应的改变可能有助于增强肠道对霉菌毒素的抵御作用。

2.2 霉菌毒素对肠道黏蛋白表达水平的影响

一些针对人、小猪、小鼠体内或体外的研究表明，霉菌毒素（甚至较低浓度）可能会对肠道杯状细胞数量、黏蛋白 mRNA 表达水平及蛋白表达水平产生影响，从而导致肠道黏液层受损及肠道炎症的发生。

Bracarense 等[29]证明，饲喂仔猪较低浓度的 DON（3 mg/kg）或 DON+FBs（3 mg/kg+6 mg/kg）混合污染的饲粮 5 周后，观察到仔猪空肠及回肠内产生黏蛋白的杯状细胞数量减少，提示霉菌毒素可能会通过影响肠道杯状细胞数量进而对肠道黏蛋白的分泌水平产生影响。Wan 等[30]研究表明，DON 和 ZEA 混合毒素显著导致杯状细胞数量增加（杯状细胞增生），而杯状细胞特异性蛋白 *MUC2* 的 mRNA 表达水平也分别高出对照组和 PF 组（该组饲喂前 1 天霉菌毒素组的食物摄入量的平均值）约 100%和 118%。单独或混合的霉菌毒素 DON、ZEA、NIV、FB1 对不同比例的肠上皮细胞黏蛋白的影响表明霉菌毒素能够显著改变 *MUC5AC*、*MUC5B* 的 mRNA 表达水平和蛋白表达水平，但 MUC5AC、MUC5B 蛋白表达水平的变化程度相似且均小于转录水平的变化程度[31]。这表明至少转录后或翻译后的部分调控机制与霉菌毒素影响黏蛋白的分子合成和分泌密切相关。另外，Pinton 等[32]研究表明人类杯状细胞（HT29-16E）和猪小肠外植体在暴露于霉菌毒素 DON 48 h 后，*MUC1*、*MUC2 和 MUC3* mRNA 表达水平及蛋白表达水平呈剂量依赖性下调，其中浓度为 1 μmol/L 时影响已达显著水平。这些研究表明霉菌毒素会对肠道黏蛋白的 mRNA 表达水平及蛋白表达水平产生影响，进而影响肠道黏膜屏障。上述报道中霉菌毒素所导致的肠道杯状细胞减少和增生、肠道黏蛋白表达水平上调和下调看似矛盾的现象可能是由于霉菌毒素激发了肠道黏膜屏障的不同机制（保护和损伤机制）引起的，这需要进一步的研究才能得以阐明。而霉菌毒素对肠道黏蛋白的调控作用也并非绝对的上调或下调，也可能因为霉菌毒素种类、剂量、时间、试验对象等相关试验条件的不同造成不同的结果。

2.3 霉菌毒素影响肠道黏蛋白的相关机制

霉菌毒素主要以 2 种方式对肠道黏蛋白产生影响：1）直接通过激活细胞信号通路影响肠道黏蛋白的表达；2）通过破坏黏液层及紧密连接后使病原菌等有害物质的入侵直接激活细胞信号通路或间接影响细胞因子的水平进而引起肠道黏蛋白的改变（图 2）。已有的一些研究表明，丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）、蛋白激酶（protein kinase，PKR）、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase，JNK)、核转录因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）等细胞信号转导通路及细胞因子白细胞介素(*IL*)-1、*IL*-4、*IL*-6、*IL*-8、肿瘤坏死因子(*TNF)*-α、干扰素(*IFN*)-γ等可能会影响霉菌毒素对肠道黏蛋白表达水平的调节。

IL-1：白细胞介素-1 interleukin-1；IL-4：白细胞介素-4 interleukin-4；IL-6：白细胞介素-6 interleukin-6；IL-8：白细胞介素-8 interleukin-8；TNF-α：肿瘤坏死因子-αtumor necrosis factor-α；IFN-γ：干扰素-γ terferon-γ。

图 2　霉菌毒素影响肠道黏蛋白示意图

Fig.2　Schematic diagram of mycotoxin affecting intestinal mucins[33]

大量研究表明霉菌毒素 DON 会激活多种信号通路。Pinton 等[32]对 DON 对肠道黏蛋白的作用机理的研究表明，DON 主要依靠 PKR 和 MAPK p38 的活化，最后通过抑制抵抗性样分子β（*RELM*β，为黏蛋白表达的正调控因子）的表达对黏蛋白的 mRNA 表达水平和蛋白表

达水平产生影响。研究表明 DON 在最初结合核糖体后会激活 PKR 途径进而导致 MAPK p38 和 ERK1/2 通路的活化，最终会诱导 NF-κB 通路的激活[34-37]。而 NF-κB 通路的活化是胃肠道炎症过程中的常见事件，且已证明在 MUC2 中含有 NF-κB 结合位点的启动子。Nagashima[38]研究也提示 NF-κB 是 NIV 发挥毒性中的重要因素。以上证据表明由霉菌毒素激活的 PKR、MAPK 和 NF-κB 等细胞信号通路可能是影响肠道黏蛋白的重要细胞信号转导通路，尤其是 NF-κB 通路，可能与霉菌毒素调控 MUC2 蛋白的表达水平存在密切的联系。

不仅如此，霉菌毒素还会间接通过影响细胞因子的分泌对肠道黏蛋白表达水平产生影响。Wan 等[39]研究表明，4 种单独的或组合的霉菌毒素（DON、NIV、ZEA、FB1）在具有细胞毒性的浓度下会上调猪空肠上皮细胞（IPEC-J2）中促炎性细胞因子 *IL*1-α、*IL*1-β、*IL*-6、*IL*-8、*TNF*-α等 mRNA 的表达水平。DON 会通过 PKR、p38、NF-κB 等信号通路调节肠上皮细胞 *IL*-1 和 *IL*-8 的表达[40]，而细胞因子对肠道黏蛋白的表达水平具有调控作用。如 Ahn 等[41]证明 TNF-α会激活 NF-κB 途径上调 *MUC*2 的转录，同时 TNF-α会通过激活 JNK 通路抑制 *MUC*2 的转录。同样 *MUC*3 的表达会受到 IL-4、IL-6、TNF-α、IFN-γ等的调控，IL-4、IL-9、TNF-α、IFN-γ等会促进 *MUC*4 的表达[41-43]。这提示细胞信号转导通路可能贯穿了霉菌毒素影响细胞因子进而调控肠道黏蛋白表达水平的整个过程。

除上述影响因子外，还存在其他可能与霉菌毒素调节黏蛋白分泌相关的重要因素——瘦素（leptin）。瘦素是胃和或局部在炎症期间释放的对黏蛋白基因有重要影响的激素，也是 IL-6 家族的成员之一。Otero 等[44]研究瘦素在体内（大鼠结肠灌注模型）和体外模型（大鼠黏膜细胞 DHE 和人类杯状细胞 HT29-MTX）中的作用时发现，瘦素能显著刺激黏蛋白的表达，但黏蛋白的分泌和表达不依赖于内源性分泌瘦素。在大鼠黏膜细胞 DHE 中，瘦素刺激呈剂量依赖性（0.01～10.00 nmol/L，60 min）地增加肠道黏蛋白 *MUC*2、*MUC*3、*MUC*4 的 mRNA 表达水平。在大鼠结肠灌注模型中，瘦素同样会上调 *MUC*2、*MUC*3、*MUC*4 mRNA 的表达水平。在人类杯状细胞 HT29-MTX 中，瘦素呈剂量依赖性地提高 *MUC*2、*MUC5AC*、*MUC*4 的 mRNA 表达水平。通常瘦素结合瘦素受体（Ob-R）后可能会触发多个信号通路，既包括酪氨酸激酶（janus kinase，JAK）信号转导子和转录激活子（signal transducer and activator of transcription，STAT）和 MAPK 通路，也包括磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）和蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）通路。但瘦

素增加黏蛋白的表达水平主要通过激活 PKC、PI3K 和 MAPK 通路而不是 JAK/STAT 通路来实现的[45]。另外，冯光德[46]研究表明，肉鸭采食自然霉变玉米饲粮（AFB_1 超标）后，导致死亡率升高，采食量、增重和料重比降低，饲粮养分表观消化率提高；进一步分析发现，自然霉变玉米导致的增重下降主要是通过降低肉鸭的采食量所致，其机制与血清中瘦素含量的提高和神经肽（neuropeptide Y，NPY）含量的降低有关，证明肉鸭可能通过提高血清中瘦素的含量并降低血清中神经肽的含量来缓解霉菌毒素的危害。综上所述，瘦素可能在结肠黏膜屏障在防御毒素的过程中扮演重要角色，其可能参与肠道黏蛋白的调制，从而对暴露在霉菌毒素下的肠道黏膜屏障起一定的保护作用。

3 小 结

肠道与高浓度的霉菌毒素接触时会引起肠道黏膜损伤，进而导致肠道炎症及癌症等疾病的发生。而肠道黏膜屏障的主要组分——肠道黏蛋白在霉菌毒素导致的肠道炎症及癌症的作用机制中具有重要意义。当肠道遭受到霉菌毒素的入侵时，会发生肠道杯状细胞的改变（包括增生）、肠道黏蛋白分泌的失调以及肠道黏蛋白 O-聚糖结构的改变等现象。而肠道黏蛋白 O-聚糖结构的改变与肠道炎症及相关癌症的进程密切相关。通常肠道黏蛋白 O-聚糖结构的缺陷会大大增加自发性结肠炎的发病率。不仅如此，肠道黏蛋白还与其他器官中肿瘤的发生、发展及预后密切相关。但就目前来说，霉菌毒素对肠道黏膜屏障损伤机制如对肠道黏蛋白的调节机制的相关研究还比较少。在今后的研究中，可以将霉菌毒素、细胞信号通路、细胞因子、肠道黏蛋白联合起来，进一步阐明霉菌毒素对肠道黏膜屏障的影响机制，从而为减少和修复霉菌毒素引起的肠道损伤提供理论依据，在从根本上减少生产中由霉菌毒素引起的动物肠道炎症、癌症及其他相关疾病发生率的同时，也能最大程度地保障人类的食品安全。

参考文献:

[1] IQBAL S Z,ASI M R,ARIÑO A.Aflatoxin M_1 contamination in cow and buffalo milk samples from the North West Frontier Province (NWFP) and Punjab provinces of Pakistan[J].Food Additives and Contaminants Part B:Surveillance,2011,4(4):282–288.

[2] 李晓晗.浅谈饲料中霉菌毒素的危害[J].甘肃畜牧兽医,2016,46(16):51.

[3] 龙定彪,罗敏,肖融,等.霉菌毒素及其毒性效应的研究进展[J].黑龙江畜牧兽医,2015(11):77–79.

[4] 易中华,吴兴利.饲料中常见霉菌毒素间的毒性互作效应[J].饲料研究,2009(1):15–18.

[5] ZIELONKA Ł,ZWIERZCHOWSKI W,OBREMSKI K,et al.Evaluation of selected indicators of immune response (IL-1,IL-4,IL-6,SAA,and Hp) in pigs fed diets containing deoxynivalenol,T-2 toxin,and zearalenone[J].Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy,2010,54(4):631–635.

[6] GAJECKA M,JAKIMIUK E,ZIELONKA Ł,et al.The biotransformation of chosen mycotoxins[J].Polish Journal of Veterinary Sciences,2009,12(2):293–303.

[7] GILL N,WLODARSKA M,FINLAY B B.Roadblocks in the gut:barriers to enteric infection[J].Cellular Microbiology,2011,13(5):660–669.

[8] TARABOVA L,MAKOVA Z,PIESOVA E,et al.Intestinal mucus layer and mucins (a review)[J].Folia Veterinaria,2016,60(1):21–25.

[9] VAN KLINKEN B J W,DEKKER J,VAN GOOL S A,et al.MUC5B is the prominent mucin in human gallbladder and is also expressed in a subset of colonic goblet cells[J].American Journal of Physiology,1998,274(5):G871–G878.

[10] ANTONISSEN G,VAN IMMERSEEL F,PASMANS F,et al.Mycotoxins deoxynivalenol and fumonisins alter the extrinsic component of intestinal barrier in broiler chickens[J].Journal of Agricultural and Food Chemistry,2015,63(50):10846–10855.

[11] HO S B,NIEHANS G A,LYFTOGT C,et al.Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues[J].Cancer Research,1993,53(3):641–651.

[12] 于秀文,安锦丹,王静芬.粘蛋白MRC1及MUC2与胃肠道肿瘤的相关性研究进展[J].医学研究杂志,2003,32(11):30–32.

[13] LINDÉN S K,FLORIN T H J,MCGUCKIN M A.Mucin dynamics in intestinal bacterial infection[J].PLoS One,2008,3(12):e3952.

[14] VERSANTVOORT C H,OOMEN A G,VAN D,et al.Applicability of an *in vitro* digestion model in assessing the bioaccessibility of mycotoxins from food[J].Food and Chemical Toxicology,2005,43(1):31–40.

[15] MEHROTRA R,THORNTON D J,SHEEHAN J K.Isolation and physical characterization of

the MUC7 (MG2) mucin from saliva:evidence for self-association[J].Biochemical Journal,1998,334(2):415–422.

[16] SHENG Y H,HASNAIN S Z,FLORIN T H,et al.Mucins in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer[J].Journal of Gastroenterology and Hepatology,2012,27(1):28–38.

[17] DEKKER J,ROSSEN J W A,BÜLLER H A,et al.The MUC family:an obituary[J].Trends in Biochemical Sciences,2002,27(3):126–131.

[18] JOHANSSON M E V,HANSSON G C.Immunological aspects of intestinal mucus and mucins[J].Nature Reviews Immunology,2016,16(10):639–649.

[19] BARTMAN A E,BUISINE M P,AUBERT J P,et al.The MUC6 secretory mucin gene is expressed in a wide variety of epithelial tissues[J].The Journal of Pathology,1998,186(4):398–405.

[20] WILLIAMS S J,MCGUCKIN M A,GOTLEY D C,et al.Two novel mucin genes down-regulated in colorectal cancer identified by differential display[J].Cancer Research,1999,59(16):4083–4089.

[21] GUM J R,Jr.,CRAWLEY S C,HICKS J W,et al.MUC17,a novel membrane-tethered mucin[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2002,291(3):466–475.

[22] CARRAWAY K L,FUNES M,WORKMAN H C,et al.Contribution of membrane mucins to tumor progression through modulation of cellular growth signaling pathways[J].Current Topics in Developmental Biology,2007,78:1–22.

[23] VELCICH A,YANG W C,HEYER J,et al.Colorectal cancer in mice genetically deficient in the mucin MUC2[J].Science,2002,295(5560):1726–1729.

[24] MCAULEY J L,LINDEN S K,PNG C W,et al.MUC1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection[J].Journal of Clinical Investigation,2007,117(8):2313–2324.

[25] UENO K,KOGA T,KATO K,et al.MUC1 mucin is a negative regulator of toll-like receptor signaling[J].American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology,2008,38(3):263–268.

[26] KUFE D W.Mucins in cancer:function,prognosis and therapy[J].Nature Reviews Cancer,2009,9(12):874–885.

[27] STROUS G J,DEKKER J.Mucin-type glycoproteins[J].Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology,1992,27(1/2):57–92.

[28] APPLEGATE T J,SCHATZMAYR G,PRICKEL K,et al.Effect of aflatoxin culture on intestinal function and nutrient loss in laying hens[J].Poultry Science,2009,88(6):1235–1241.

[29] BRACARENSE A P F L,LUCIOLI J,GRENIER B,et al.Chronic ingestion of deoxynivalenol and fumonisin,alone or in interaction,induces morphological and immunological changes in the intestine of piglets[J].British Journal of Nutrition,2012,107(12):1776–1786.

[30] WAN M L Y,TURNER P C,ALLEN K J,et al.*Lactobacillus rhamnosus* GG modulates intestinal mucosal barrier and inflammation in mice following combined dietary exposure to deoxynivalenol and zearalenone[J].Journal of Functional Foods,2016,22:34–43.

[31] WAN L Y M,ALLEN K J,TURNER P C,et al.Modulation of Mucin mRNA (MUC5AC and MUC5B) expression and protein production and secretion in Caco-2/HT29-MTX Co-cultures following exposure to individual and combined *Fusarium* mycotoxins[J].Toxicological Sciences,2014,139(1):83–98.

[32] PINTON P,GRAZIANI F,PUJOL A,et al.Deoxynivalenol inhibits the expression by goblet cells of intestinal mucins through a PKR and MAP kinase dependent repression of the resistin-like molecule β[J].Molecular Nutrition & Food Research,2015,59(6):1076–1087.

[33] ANTONISSEN G,MARTEL A,PASMANS F,et al.The impact of *Fusarium* mycotoxins on human and animal host susceptibility to infectious diseases[J].Toxins,2014,6(2):430–452.

[34] PESTKA J J.Deoxynivalenol:mechanisms of action,human exposure,and toxicological relevance[J].Archives of Toxicology,2010,84(9):663–679.

[35] PINTON P,OSWALD I P.Effect of deoxynivalenol and other Type B trichothecenes on the intestine:a review[J].Toxins,2014,6(5):1615–1643.

[36] ARUNACHALAM C,DOOHAN F M.Trichothecene toxicity in eukaryotes:cellular and molecular mechanisms in plants and animals[J].Toxicology Letters,2013,217(2):149–158.

[37] MARESCA M,FANTINI J.Some food-associated mycotoxins as potential risk factors in humans predisposed to chronic intestinal inflammatory diseases[J].Toxicon,2010,56(3):282–294.

[38] NAGASHIMA H.Toxicity of trichothecene mycotoxin nivalenol in human leukemia cell line HL60[J].JSM Mycotoxins,2015,65(1):11–17.

[39] WAN L Y M,WOO C S J,TURNER P C,et al.Individual and combined effects of *Fusarium* toxins on the mRNA expression of pro-inflammatory cytokines in swine jejunal epithelial cells[J].Toxicology Letters,2013,220(3):238–246.

[40] MARESCA M,YAHI N,YOUNES-SAKR L,et al.Both direct and indirect effects account for the pro-inflammatory activity of enteropathogenic mycotoxins on the human intestinal epithelium: Stimulation of interleukin-8 secretion, potentiation of interleukin-1β effect and increase in the transepithelial passage of commensal bacteria[J].Toxicology and Applied Pharmacology,2008,228(1):84–92.

[41] AHN D H,CRAWLEY S C,HOKARI R,et al.TNF-alpha activates MUC2 transcription via NF-kappaB but inhibits via JNK activation[J].Cellular Physiology and Biochemistry,2005,15(1/2/3/4):29–40.

[42] PERRAIS M,PIGNY P,DUCOUROUBLE M P,et al.Characterization of human mucin gene *MUC4* promoter:importance of growth factors and proinflammatory cytokines for its regulation in pancreatic cancer cells[J].Journal of Biological Chemistry,2001,276(33):30923–30933.

[43] SHEKELS L L,HO S B.Characterization of the mouse MUC3 membrane bound intestinal mucin 5' coding and promoter regions:regulation by inflammatory cytokines[J].Biochimica et Biophysica Acta：Gene Structure and Expression,2003,1627(2/3):90–100.

[44] OTERO M,LAGO R,LAGO F,et al.Leptin,from fat to inflammation:old questions and new insights[J].FEBS Letters,2005,579(2):295–301.

[45] EL HOMSI M,DUCROC R,CLAUSTRE J,et al.Leptin modulates the expression of secreted and membrane-associated mucins in colonic epithelial cells by targeting PKC,PI3K,and

MAPK pathways[J].American Journal of Physiology,2007,293(1):G365–G373.
[46] 冯光德.自然霉变玉米对肉鸭生产性能和消化生理的影响及机制研究[D].博士学位论文.雅安:四川农业大学,2011.

Effects of Mycotoxins on Intestinal Mucins and Its Action Mechanism

HUANG Xin[1,2,3] GAO Yanan[1,2,3] WANG Jiaqi[1,2,3] ZHENG Nan[1,2,3,*]

(1. *Ministry of Agriculture-Milk Risk Assessment Laboratory, Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing* 100193, *China*; 2. *Ministry of Agriculture-Milk and Dairy Product Inspection Center, Beijing* 100193, *China*; 3. *State Key Laboratory of Animal Nutrition, Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing* 100193, *China*)

Abstract: Mycotoxins are secondary metabolites produced by fungi in the field of cereal growth, harvest and storage or processing which is widely found in feed ingredients and human food. Mycotoxins not only reduce the quality of feed, but also seriously damage the health of animals, reduce animal production performance; its residues in animal products have a serious threat to human health. A large number of studies have shown that mycotoxins can damage the intestinal mucosal barrier, affecting the composition of intestinal flora, regulate intestinal immune response, induced intestinal lesions and finally causing intestinal inflammation. The mucins secreted by intestinal goblet cells, the main component of the mucus layer function as the intestine innate immune first defense line. Intestinal mucins play an important role in maintaining the dynamic balance of the intestinal mucosa and regulating the microbial-host immune response. The effects of mycotoxins on intestinal mucins and underlying mechanism were reviewed in this paper, which provided a theoretical basis for further researches in this field.

Key words: mycotoxins; intestinal mucins; intestinal inflammation; regulation mechanism

---

*Corresponding author, associate professor, E-mail: wangjiaqinmqc@126.com （责任编辑 菅景颖）